

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

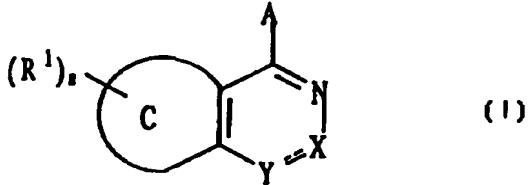
(51) 国際特許分類6 A61K 31/50, C07D 237/30		A1	(11) 国際公開番号 WO98/07430
			(43) 国際公開日 1998年2月26日 (26.02.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02785			
(22) 国際出願日 1997年8月8日 (08.08.97)			
(30) 優先権データ 特願平8/218204 1996年8月20日 (20.08.96)	JP	児玉耕太郎(KODAMA, Kohtarou)[JP/JP] 〒300 滋賀県土浦市中高津2-12-2 Ibaraki, (JP)	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)[JP/JP] 〒112-88 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)		足立秀之(ADACHI, Hideyuki)[JP/JP] 〒300-03 滋賀県稻敷郡阿見町中央7-7-18 Ibaraki, (JP)	
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 渡辺信久(WATANABE, Nobuhisa)[JP/JP] 〒305 滋賀県つくば市天久保2-23-5-105 Ibaraki, (JP)		(74) 代理人 弁理士 古谷 錠, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)	
樺澤靖弘(KABASAWA, Yasuhiro)[JP/GB] ロンドンダブリュ-5 3エーエル ノースイーリング, ボイロウロード 3 London, (GB)		(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
阿部信也(ABE, Shinya)[JP/JP] 〒300-12 滋賀県牛久市さくら台2-26-8 Ibaraki, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
柴崎真由(SHIBAZAKI, Mayu)[JP/JP] 〒910 福井県福井市湖2-805-303 Fukui, (JP)			
石原浩樹(ISHIHARA, Hiroki)[JP/JP] 〒305 滋賀県つくば市大字緑が丘42-10 Ibaraki, (JP)			

(54) Title: REMEDY FOR ERECTION FAILURE COMPRISING FUSED PYRIDAZINE COMPOUND

(54) 発明の名称 総合ピリダジン系化合物の勃起機能不全症治療剤

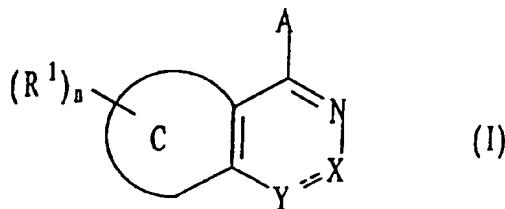
(57) Abstract

A remedy for erection failure containing as the active ingredient a fused pyridazine compound represented by general formula (1) or a pharmacologically acceptable salts thereof, wherein ring C represents an aromatic five- or six-membered ring which may bear heteroatom(s); n represents an integer of 1 to 4; R¹ represents hydrogen, halogeno, cyano, etc.; A represents hydrogen, halogeno, optionally substituted amino, etc.; X represents -N= etc.; and Y represents -CO-, optionally substituted amino, etc.



(57) 要約

勃起機能不全症の治療剤を提供する。薬効成分は式 (I)



(式中環Cはヘテロ原子を有していてもよい芳香族5-6員環を意味する。)

nは1-4の整数を意味し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基などを、Aは水素原子ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアミノ基などを、Xは式-N=で示される基などを、Yは式-CO-、置換基を有していてもよいアミノ基などを意味する。)) で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

PCTに基づいて公開される国際出版のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SG	シガガボール
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レスト	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SK	スロバキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	LU	ルクセンブルグ	SN	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	LV	ラトヴィア	SZ	セネガル
BB	ベルバドス	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	スワジランド
BE	ベルギー	GN	ギニア	MD	モルドバ共和国	TD	チャード
BF	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラビア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルコメニスタン
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TR	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスラ란드	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴー	IT	イタリア	NE	ニジニヤール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴィエトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スードン		
EE	エストニア						

明 細田 書

縮合ピリダジン系化合物の勃起機能不全症治療剤

発明の背景

産業上の利用分野：

本発明は、新規な縮合ピリダジン系化合物を有効成分とする勃起機能不全症治療剤に関する。

従来技術：

勃起機能不全症の潜在的患者は、日本においては約300万人といわれて、米国においては2000万人で50代の男性の15%、60代の男性の約1/3が本疾患に該当すると報告されている。高齢化社会を迎え、セックスが快楽、情動行動と考えられ、より高質な生活が求められる中で、今後勃起機能不全症は医療上の問題だけでなく、社会的な問題になることが予想される。本疾患は、陰茎そのものの神経、血管、筋肉あるいは性ホルモンなどの障害による器質性と、精神的あるいは心理的原因などによる機能性（心因性）の二つに分類される。勃起には、陰茎動脈血流の増加、陰茎静脈からの血液漏出の抑制、および海綿体組織の弛緩の三条件が必要とされ、いずれかひとつでも阻害されると勃起機能不全が起こる。

現在、泌尿器科で実施されている勃起機能不全症の治療法は、薬物療法と陰茎補綴具による手術的陰茎補綴法である。

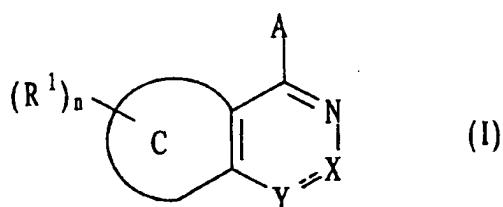
薬物療法として、塩酸パパベリンやプロスタグランジンE1の陰茎海綿体内

への注射などが可能であるが、日本では患者自身で注射はできず、セックスのたびに医者に行くことができないため、現在ではあまり行われていない。さらに、塩酸ババベリンの注射は稀ではあるが、陰茎持続勃起症という痛みを伴う症状を起こすことがある。このように、現在ある薬物による治療法は実用的でなく、臨床上、実用性の高い薬物療法が切望されている。

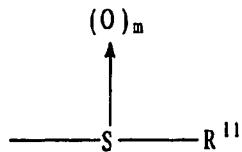
1984年、バウマン (Bowman) とドルモンド (Drummond) はウシの陰茎後筋において、選択的なサイクリック GMP フォスフォジエステラーゼ阻害薬、M&B22948 (ザブリナスト) が組織中のサイクリックGMPを増加し、弛緩することを報告した (Cyclic GMP mediates neurogenic relaxation in the bovine retractor penis muscle, Br. J. Pharmacol., 81, 665-674, 1984)。その後、他の研究者により、組織中のサイクリックGMPを増加することによる陰茎海綿体の弛緩作用について報告が相次いで行われた (Int. J. Impotence Res., 4, 85-93, 1992; J. Urol., 147, 1650-1655, 1992; N. Engl. J. Med., 326, 90-94, 1992)。しかし、これらの研究で使用されている化合物は、作用が弱いなど、臨床上使用するには満足のいくものではない。

本発明の開示

そこで、銳意検討の結果、WO 96/05176に開示されている式 (I) に示す縮合ピリダジン系化合物がサイクリックGMPの分解酵素であるフォスフォジエステラーゼ タイプ Vに対し高い選択性を示し、かつ強力な阻害作用を有することを見いだし、本発明を完成した。



(式中、環Cはヘテロ原子を有していてもよい不飽和5または6員環を意味する。nは0または1-4の整数を意味する。R¹はハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式-NR²R³（式中、R²およびR³は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R²とR³は結合している窒素原子と一緒にになって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式-O-R⁹（式中、R⁹は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式-S-R¹⁰（式中、R¹⁰は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式



(式中、 R'' は水素原子、低級アルキル基、アミノ基を意味する。 m は0または1-2の整数を意味する。)で示される基、保護されていてもよいカルボキシリ基を意味する。 n が2-4の場合、 R' は独立して上記置換基をとることができる。

A は、水素原子、ハロゲン原子、式- $\text{N R}^4\text{R}^5$ （式中、 R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R^4 と R^5 は結合している窒素原子と一緒にになって環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。

X は、式- N R^6- （式中、 R^6 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、または、式- N= で示される基を意味する。

Y は、式- CO- で示される基又は式- C(B) =[式中、 B は水素原子、ハロゲン原子、式- $\text{N R}'\text{R}^8$ （式中、 R' および R^8 は同一または相異なつて水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換

基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R⁷とR⁸は、結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成していてもよい。またこの環は、置換基を有していてもよい。)で示される基、式-O-R¹² (式中、R¹²は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、式-S-R¹³ (式中、R¹³は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。]で示される基を意味する。

は二重結合または単結合を意味する。但し、環Cガベンゼン環の場合、nが0は除く。)で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

本発明は、(1)上記の治療剤のほかに、(2)上に記載した縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする女性の性的機能不全、月経困難症または早期分娩の治療剤、さらに(3)薬効上有効な量の上記の縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩と薬理学的に許容される担体とを含む医薬組成物、(4)薬効上有効な量の上に記載し

た縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩を勃起機能不全症または女性の性的機能不全あるいは月経困難症を有する人にもしくは早期分娩の人に投与して勃起機能不全症、女性の性的機能不全、月経困難症もしくは早期分娩を治療する方法、(5)上に記載した縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩を勃起機能不全症、女性の性的機能不全、月経困難症もしくは早期分娩の治療剤を製造することに使用を提供する。

本明細書で示される定義において、環Cに見られるヘテロ原子を有してもよい不飽和5または6員環とは、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チオフェン環、フラン環などを挙げることができる。

上記一般式(I)で示される定義のうち、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³にみられる置換基を有してもよい低級アルキル基の低級アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖状または分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、n-ヘキシリなどを意味し、置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。これら置換基は、低級アルキル基の1つまたは2つ以上の炭素原子に、1つまたは2つ以上結合することができる。

R¹、R^{1a}およびR^{1b}の定義の置換基を有してもよい低級アルコキシ

基の低級アルコキシ基とは、上記低級アルキル基から誘導される基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基などを意味する。また、置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。これら置換基は、低級アルコキシ基の1つまたは2つ以上の炭素原子に、1つまたは2つ以上結合することができる。

R^1 、 R^{1a} および R^{1b} の定義の置換基を有していてもよいシクロアルキル基におけるシクロアルキル基とは炭素数3-8までのものを意味し、置換基とは水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。これら置換基は、シクロアルキル基の1つまたは2つ以上の炭素原子に、1つまたは2つ以上結合することができる。

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} および R^{13} の定義におけるアシル基とは、脂肪族、芳香族、又は複素環から誘導されたアシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ビバロイル基などの低級アルカノイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基などのアロイル基、フロイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などのヘテロアロイル基などを挙げることができる。要するに種々カルボン酸から誘導される基であればいかなるものをも包含する。これらのうち好ましくは、ホルミル基、アセチル基又はベンゾイル

基などを挙げることができる。

A および B の定義の置換基を有していてもよいアリール基におけるアリールとは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントラセニルなどの芳香環から誘導される基を意味し、置換基とは水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

A および B の定義の置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基におけるヘテロアリールとは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子などを 1 個または 2 個以上包含する单環若しくは複素環であり、例えば、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピラダジル、チエニル、ピラニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、フラザニル、ベンゾチエニル、フリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリルなどを挙げることができる。更に、この場合の置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

R¹ の定義における -NR²R³、A の定義における -NR⁴R⁵、および B の定義における -NR⁶R⁷ の「R² および R³、R⁴ および R⁵、または R⁶ および R⁷ は、結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成していてもよい。」とは、R² および R³、R⁴ および R⁵、または R⁶ および R⁷ が、結合している窒素原子と一緒にになって、例えば、ピペリジニル基、ピロリ

ジニル基、ピペラジニル基などを挙げることができる。またこの場合の置換基とは、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ニトロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基などを意味する。この場合もつとも好ましい置換基としては、水酸基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基などを挙げができる。

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} およびYの定義にみられる置換基を有していてもよいアリールアルキル基においてアリールとは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントラセニルなどの芳香環から誘導される基を意味する。又この場合のアルキルとは上記低級アルキル基から誘導される基を意味する。更にこの場合の置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} およびYの定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基においてヘテロアリールとは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子などを1個または2個以上有する単環若しくは複素環であり、例を挙げれば、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピラダジル、チエニル、ピラニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、フラザニル、ベンゾチエニル、フリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベン

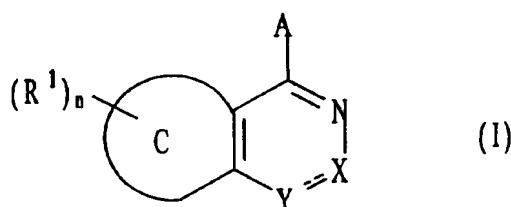
ゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリルなどを挙げることができる。また、この場合のアルキルとは、上記低級アルキルから誘導される基を意味する。更に、この場合の置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} の定義にみられるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。

また、本発明において、薬理学的に許容される塩とは、例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

また本発明にかかる化合物群の中には、水和物を形成する化合物もあるが、それらが本発明の範囲に属することは言うまでもない。

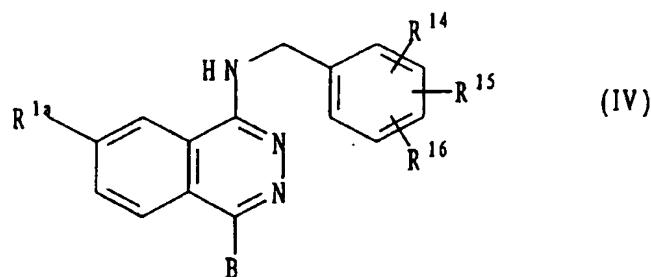
本発明に属する化合物群において、好ましい化合物は、下記一般式(I)で示される化合物群のうち環Cがベンゼン環である縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩である。



(式中、n、R¹、A、X、Yおよび

は前記を意味する。)

また、この中でも更に好ましいものは下記一般式(IV)で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩である。



(式中、B、R^{1a}、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は前記を意味する。)

これらの縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩は経口吸収性および持続性にすぐれているので、陰茎海綿体へ直接注射することなく、経皮、静脈内および経口投与による治療が可能であり、勃起機能不全症治療剤として望ましいものである。

本発明化合物の投与量は、特に限定されないが、通常成人1回あたり、静脈内投与により使用する場合は、5 μg - 100 mg、好ましくは10 - 1,000 μgを、経口投与により使用する場合は、1 - 1,000 mg、好ましくは5 - 100 mgを用いる。

これらの縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩の製造方法およびフォスフォジエステラーゼ タイプVの阻害活性はWO 96/05176に記載されている。

本発明化合物は男性の勃起機能不全症の治療剤を目的としたものであるが、これらはまた女性の性機能不全、早期分娩および月経困難症にも有効である。

発明の実施の形態：

以下に実施例により本化合物の効果を示す。

実施例

ウサギの摘出陰茎海綿体標本における弛緩作用

ペントバルビタール（50 mg/kg）の静脈内投与により麻酔した日本白色家兎（約3 kg）より陰茎を摘出し、陰茎海綿体標本（約20 × 1.5 × 1.5 mm）を作製した。この標本を37℃のクレブスヘンゼライト栄養液（1 μMのインドメタシンを含む）を満たしたマグヌス管に懸垂し、混合ガス（95%酸素+5%二酸化炭素）を通気した。負荷2 gのもとで等尺性に張力を記録し測定した。収縮を安定させるため、塩化カリウム溶液添加（最終濃度：50 mM）による収縮と栄養液による洗浄を2回くり返した。次に、フェニレフリン溶液添加（最終濃度：10 μM）により標本を収縮し、収縮が安定したところで4-（3-クロロ-4-メトキシベンジル）アミノ-6-シアノ-1-（4-ヒドロキシペリジノ）フタラジン塩酸塩（以下化合物Aという）を最終濃度1 nMから100 μMとなるように10倍公比で累積的に添加して張力を連続的に記録した。得られた用量-反応曲線より化合物Aの収縮に対する50%弛緩濃度を求めた。6例の標本の結果より得られた値は、4.47 μM（95%信頼限界1.88-10.6 μM）であった。

表 1

化合物Aの濃度 (μ M)	弛緩率 (%)
0.01	17.4 \pm 1.4
0.1	28.1 \pm 5.1
1.0	40.8 \pm 10.4
10.0	61.4 \pm 5.1
100.0	90.6 \pm 1.6

製造例

4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシビペリジノ)フタラジン塩酸塩

6-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-フタラジンジオン 6.9 g をオキシ塩化リン 400 ml に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン 7.5 ml を加え 40 分間加熱環流した。減圧下に過剰のオキシ塩化リンを留去した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、氷水に注いだ。セライトを用い不要物を濾別し、セライトを塩化メチレンで洗浄した。濾液を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液をシリカゲルを用い濾過し、減圧下に溶媒を留去すると 6-シアノ-1, 4-ジクロロフタラジンが淡黄橙色固体

として 6.6 g 得られた。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.24 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.47 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.68 (1H, dd, J=1.5, 1.0Hz) 6-シアノ-1, 4-ジクロロフタラジン 6.2 g と 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 9.2 g をテトラヒドロフラン 1200mL に懸濁し、トリエチルアミン 250mL を加え 6 時間加熱環流した。析出した結晶を濾別した後、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : テトラヒドロフラン = 10 : 1) により精製し、1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジンを淡黄色結晶として 5.9 g 得た。融点 213.0-214.5°C、MASS 359 (M⁺)、¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 3.87 (3H, s), 4.78 (2H, d, J=5.0Hz), 5.75 (1H, t, J=5.0Hz), 6.87 (1H, d, J=8.5Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 8.05 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.24 (1H, dd, J=1.5, 1.0Hz), 8.29 (1H, dd, J=8.5, 0.5Hz) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジン 10.0 g を N-メチル-2-ピペリドン 50mL に溶解し、4-ヒドロキシピペリジン 43.32 g とジイソプロピルエチルアミン 10 mL を加え、170°C で 8 時間加熱した。酢酸エチルを加え、水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 30 : 1) で精製し、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジンを黄色結晶として 10.1 g 得た。融点 172.0-173.5°C、MASS 424 (M⁺)、¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.70 (1H, brs), 1.80-1.90 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.90-4.00 (1H, m)

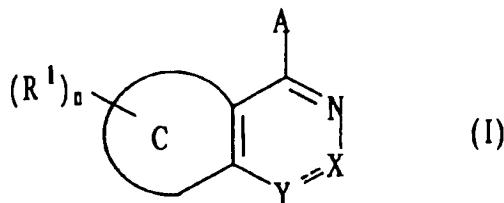
iii), 4.74(2H, d, J=5.0Hz), 5.41(1H, t, J=5.0Hz), 6.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.29(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.12(1H, dd, J=1.5, 1.0Hz), 8.21(1H, dd, J=8.5, 0.5Hz)

4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン 1.0. 8 g をエタノール 60mL に懸濁し、1規定塩酸水 30mL を加えた。一旦加熱溶解した後、室温にて放冷した。析出した結晶を濾取し、80℃で終夜温風乾燥し、表記化合物を黄色結晶として 9.37 g 得た。

融点 217-227℃ (分解)、MASS 424(MH⁺)、¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.61-1.70(2H, m), 1.90-1.97(2H, m), 2.97-3.04(2H, m), 3.37-3.48(2H, m), 3.70-3.79(1H, m), 3.84(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.5Hz), 7.15(1H, d, J=8.5Hz), 7.44(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 8.23(1H, dd, J=8.5Hz), 8.45(1H, d, J=8.5Hz), 9.33(1H, s), 10.10(1H, brs), 14.00(1H, brs)

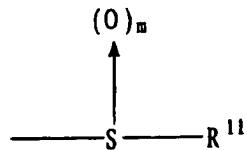
請求の範囲

1. 式 (I)



(式中、環Cはヘテロ原子を有していてもよい不飽和5または6員環を意味する。nは0または1-4の整数を意味する。R'はハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式- NR^2R^3 (式中、 R^2 および R^3 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R^2 と R^3 は結合している窒素原子と一緒にになって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、式- $O-R^9$ (式中、 R^9 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、式- $S-R^{10}$ (式中、 R^{10} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で

示される基、式



(式中、 R^{11} は水素原子、低級アルキル基、アミノ基を意味する。 m は0または1-2の整数を意味する。)で示される基、保護されていてもよいカルボキシル基を意味する。 n が2-4の場合、 R' は独立して上記置換基をとることができる。

A は、水素原子、ハロゲン原子、式- $\text{N R}^4 \text{R}^5$ (式中、 R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R^4 と R^5 は結合している空素原子と一緒にになって環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。)で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。

X は、式- N R^6- (式中、 R^6 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、または、式- N= で示される基を意味する。

Y は、式- CO- で示される基又は式- C(B) =[式中、 B は水素原子、

ハロゲン原子、式- $NR^{'R^{\circ}}$ (式中、 $R^{'}$ および R° は同一または相異なつて水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 $R^{'}$ と R° は、結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成していてもよい。またこの環は、置換基を有していてもよい。) で示される基、式- $O-R^{12}$ (式中、 R^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、式- $S-R^{13}$ (式中、 R^{13} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。] で示される基を意味する。

は二重結合または単結合を意味する。

但し、環Cがベンゼン環の場合、nが0を除く。

で示される縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

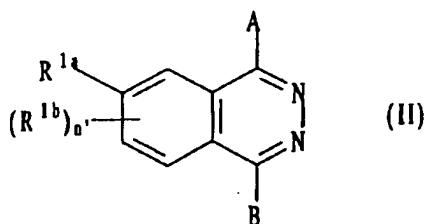
2. 環Cがベンゼン環である請求項1に記載した治療剤。

3. 環Cがピラジン環で、Xが窒素原子、Yが式- $C(B)$ = (式中、Bは

前記を意味する。) である請求項 1 に記載した治療剤。

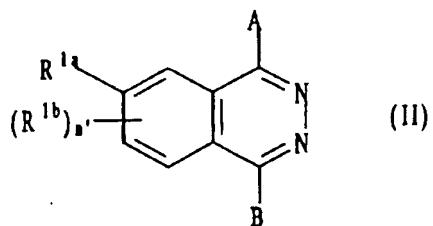
4. 環 C がピリジン環で、X が窒素原子、Y が式 - C (B) = (式中、B は前記を意味する。) である請求項 1 に記載した治療剤。

5. 式 (II)



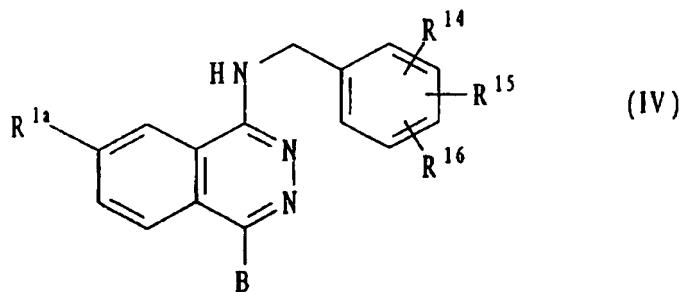
[式中、R^{1a} および R^{1b} は相異なってハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式 - N R² R³ (式中、R² および R³ は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R² と R³ は結合している窒素原子と一緒にになって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。) で示される基、n' は 0 または 1 - 3 の整数を意味する。A および B は前記を意味する。] で縮合ピリダジン化合物が示される請求項 1 または 2 に記載した治療剤。

6. 式 (III)



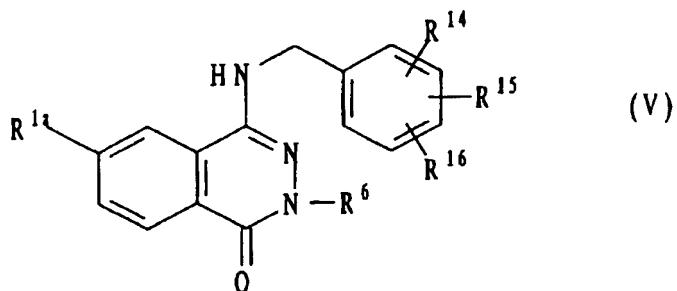
[式中、R^{1a}およびR^{1b}は相異なってハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式—NR²R³（式中、R²およびR³は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R²とR³は結合している窒素原子と一緒にになって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、R⁶は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、n'は0または1—3の整数を意味する。AおよびBは前記を意味する。]で縮合ピリダジン化合物が示される請求項1または2に記載した治療剤。

7. 式 (IV)



[式中、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基を意味する。更に、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶のうち隣り合う炭素原子に結合した2つの置換基は一緒になってメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基を形成することができる。R^{1a}およびBは前記を意味する。] で縮合ピリダジン化合物が示される請求項1に記載した治療剤。

8. 式 (V)



[式中、R^{1a}、R⁶、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は前記を意味する。] で縮合ピリダジン化合物が示される請求項1に記載した治療剤。

9. 化合物が以下に示す請求項1に記載した治療剤：

- 1) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-

シアノフタラジン

- 2) 1-クロロ-6-シアノ-4-(2-メトキシエチル)アミノフタラジン
- 3) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシアニリノ)-6-シアノフタラジン
- 4) 1-クロロ-6-シアノ-4-(4-メトキシベンジル)アミノフタラジン
- 5) 1-クロロ-4-(α -メチル-3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジン
- 6) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-エトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジン
- 7) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-トリフルオロフタラジン
- 8) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-(N, N-ジメチルスルファモイル)フタラジン
- 9) 1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-4, 6, 7-トリクロロフタラジン
- 10) 1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-4, 6-ジクロロフタラジン
- 11) 4-クロロ-1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-ニトロフタラジン
- 12) 4-クロロ-1-[3-クロロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンジル]アミノ-6-シアノフタラジン
- 13) 4-クロロ-1-(3-クロロ-4-エトキシベンジル)アミノ-6

ーシアノフタラジン

14) 8- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-5- (4-ヒドロキシピペリジノ) ピリド [2, 3-d] ピリダジン

15) 4- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1- (4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン

16) 1- (4-カルバモイルピペリジノ) -4- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノフタラジン

17) 6-クロロ-4- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-1- (3-ヒドロキシピロリジノ) フタラジン

18) 6-クロロ-1- (4-エトキシカルボニルピペリジノ) -4- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノフタラジン

19) 4- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -6-ニトロフタラジン

20) 1- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6, 7-ジクロロ-4- (4-エトキシカルボニルピペリジノ) フタラジン

21) 4- [4- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノフタラジン-1-イル] チオモルホリン 1, 1-ジオキシド

22) 4- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1- [4- (メタンスルホンアミド) ピペリジノ] フタラジン

23) 4- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1- [(トランス-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシル) アミノ] フタラジン

24) 4- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-ピペリジノフタラジン

25) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(チオモルホリノ)フタラジン

26) 4-(3-クロロ-4-メトキシアニリノ)-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシビペリジノ)フタラジン

27) 4-[2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)エチルアミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシビペリジノ)フタラジン。

10. 請求項1に記載した縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする女性の性的機能不全、月経困難症または早期分娩の治療剤。

11. 薬効上有効な量の請求項1に記載した縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩と薬理学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

12. 薬効上有効な量の請求項1に記載した縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩を勃起機能不全症または女性の性的機能不全あるいは月経困難症を有する人にもしくは早期分娩の人に投与して勃起機能不全症、女性の性的機能不全、月経困難症もしくは早期分娩を治療する方法。

13. 請求項1に記載した縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩を勃起機能不全症、女性の性的機能不全、月経困難症もしくは早期分娩の治療剤を製造することに使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/50, C07D237/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/50, C07D237/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-143558, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), June 4, 1996 (04. 06. 96), Abstract (Family: none)	1-11, 13
A	JP, 6-56831, A (Merck Frosst Canada Inc.), March 1, 1994 (01. 03. 94) & EP, 468789, A	1-11, 13

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 4, 1997 (04. 11. 97)

Date of mailing of the international search report

November 18, 1997 (18. 11. 97)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02785

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 12 relates to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/02785

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' A61K31/50, C07D237/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' A61K31/50, C07D237/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-143558, A (藤沢薬品工業株式会社) 4. 6月. 1996 (04. 06. 96) 要約の項 (ファミリーなし)	1-11, 13
A	JP, 6-56831, A (メルク フロスト カナダ インコーポレーテッド) 1. 3月. 1994 (01. 03. 94) & EP, 468789, A	1-11, 13

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
04.11.97

国際調査報告の発送日

18.11.97

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4C 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）
法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲12の発明は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。

2. 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない
国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に
従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。